

# A L'ORIGINE DES GRANDS ANIMAUX, UN PETIT VER TOUT NU

Eric H. Davidson, Kevin J. Peterson  
R. Andrew Cameron

Ce que nous disent les gènes de l'embryon sur l'origine des formes animales

**ERIC H. DAVIDSON**  
est professeur de biologie cellulaire au département de biologie du California Institute of Technology, Pasadena, Californie.  
e-mail : davidson@mirsky.caltech.edu  
**KEVIN J. PETERSON**  
est chercheur dans le même institut.  
e-mail : peterson@mirsky.caltech.edu  
**R. ANDREW CAMERON**  
est post-doctorant, également au Caltech.

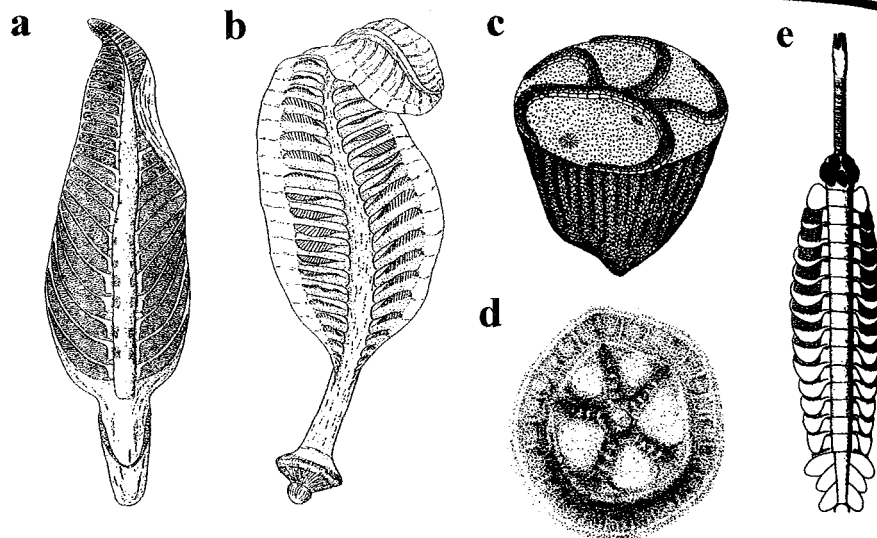
Les premiers multicellulaires, marins et invertébrés, sont apparus avant le début du Cambrien, il y a 544 millions d'années. Quarante millions d'années plus tard, les branches principales du règne animal étaient probablement déjà présentes, à l'exception des espèces terrestres. Durant « l'explosion cambrienne » apparaissent donc tous les plans de base des animaux actuels. Comment expliquer l'émergence de cette extraordinaire diversité ? La clé du mystère se cache sans doute dans les processus génétiques qui contrôlent le développement embryonnaire.

**\*VENDIEN**  
période terminale du Précambrien.

**\*SYMÉTRIE RADIAIRE OU RADIALE**  
Symétrie de rotation par rapport à un axe. Le corps circulaire de ces animaux présente une symétrie radiale autour d'une cavité alimentaire centrale, en liaison avec l'extérieur au moyen d'un orifice unique qui sert à la fois de bouche et d'anus.

**\*Avec LA SYMÉTRIE BILATÉRALE**  
apparaît un nouveau plan corporel chez les animaux du Précambrien, dont le corps s'allonge. La poche alimentaire se transforme en canal, d'abord cul-de-sac, puis ouvert aux deux extrémités, avec une polarisation bouche-anus. Débute alors ce que Christian de Duve baptise « l'heure de gloire du ver ».

Les animaux fossiles exhibant déjà tous les plans d'organisation de base des invertébrés marins actuels sont apparus presque simultanément pendant la période cambrienne. C'est là une des découvertes les plus fondamentales et excitantes de la paléontologie. Le début de cette période est maintenant daté très précisément, car on l'observe dans deux régions bien distinctes, en Sibérie et en Namibie, il y a environ 544 millions d'années. Durant les vingt millions d'années suivantes, la diversité des plans d'organisation des animaux fossiles augmente de façon spectaculaire. Elle devient même supérieure à celle constatée de nos jours dans les océans, du fait de l'extinction de beaucoup d'espèces. Dès la fin du Cambrien (505 millions d'années) toutes les branches principales du règne animal étaient probablement présentes. Sauf les espèces terrestres, qui ne colonisèrent la terre ferme que 130 millions d'années plus tard. Ce n'est qu'à ce moment-là qu'apparaissent les inventions biologiques très spécialisées nécessaires à la vie terrestre : les appendices permettant de marcher ou de voler, les appareils respiratoires, les structures corporelles suffisamment solides pour assurer la motricité et permettant de se passer du support de



l'eau de mer, les appareils sensoriels fonctionnant dans l'air, etc. Ce qui nous intéresse ici, c'est l'apparition initiale des grands animaux, celle des formes marines invertébrées, plutôt que l'explosion évolutive plus tardive qui mena aux arthropodes et vertébrés terrestres, aujourd'hui habitants majoritaires de la biosphère. Ces derniers sont sans aucun doute issus de groupes marins ayant évolué antérieurement : les organismes précédant la lignée des arthropodes pour les premiers, certains groupes de poissons pour les seconds.

Il est certain qu'au moins quelques familles de grands animaux étaient déjà apparues avant la frontière Précambrien-Cambrien, voici 544 millions d'années. Les formes fossiles dites précambriennes, encore baptisées faune d'Ediacara ou du Vendien\*, sont sans conteste celles d'organismes animaux ayant existé plusieurs millions d'années avant et après le début du Cambrien (fig. 1).

De nombreux fossiles d'âge vendien sont des animaux à symétrie radiale\* de la classe des méduses actuelles, les cnidaires, dont les premiers types ont pu apparaître voici 600 millions d'années. Cependant la différence entre les cnidaires modernes et les animaux à symétrie bilatérale est telle qu'il n'est pas certain que les processus ayant conduit

Figure 1. Quelques exemples de fossiles cambriens remarquablement conservés. Trois groupes d'animaux actuels sont représentés par ces fossiles cambriens et précambriens : les cnidaires (méduses, plumulaires, coraux : a et b), les échinodermes (étoiles de mer, oursins, concombres de mer : c et d) et les arthropodes (insectes, araignées, crustacés : e et f).

a : Thaumaptilon, plumulaire du milieu du Cambrien, Colombie britannique ; b : Charniodiscus, plumulaire de la fin du Précambrien, Australie du Sud ; c : Camptostroma, échinoderme primitif du début du Cambrien, Pennsylvanie ; d : Arkaua, probable échinoderme de la fin du Précambrien, Australie du Sud ; e : Opabinia, arthropode primitif du milieu du Cambrien, Colombie-Britannique ; f : Bomakellia, probable arthropode primitif de la fin du Précambrien, Russie.

aux cnidaires expliquent les origines des animaux bilatéraux. Ces derniers possèdent plus de types cellulaires et beaucoup plus d'organes multicellulaires hautement organisés que n'en ont les cnidaires. Or la faune d'Ediacara, découverte dans les années 1940 dans le sud de l'Australie, comporte aussi des animaux très semblables à des organismes primitifs segmentés à symétrie bilatérale. S'ils en étaient effectivement, leur origine remonte profondément dans le Précambrien.

(1)  
R.J. Britten et  
E.H. Davidson, *Science*,  
165, 342, 1969.

... brien. L'apparition soudaine des fossiles cambriens est peut-être en partie due à l'émergence de caractères améliorant les chances de fossilisation, comme la grande taille, les coquilles, les carapaces ou les squelettes. Les ancêtres précambriens de quelques schémas corporels cambriens (et actuels) ont pu exister plus tôt, mais mal fossiliser. De fait, des organismes pluricellulaires ont, selon toute apparence, laissé des traces dans des sites vendéens, sous la forme de terriers et d'empreintes. Le grand mystère de l'« explosion cambrienne » n'est peut-être pas aussi sensationnel que le suggère l'expression, mais reste un mystère fondamental. On ne peut se contenter de l'expliquer par des changements de conditions environnementales qui auraient permis aux grands animaux d'exister, par exemple l'augmentation de l'oxygène dissous dans les océans. Ces conditions sont certes nécessaires mais leur énumération ne nous apprend rien sur la façon dont sont générées les différentes formes et caractères biologiques des organismes.

Quels sont les mécanismes internes de l'évolution, la nature des changements génétiques qui ont rendu possible l'émergence des animaux ? Pour nous, la clé de cette énigme réside dans les mécanismes qui dirigent la formation des plans corpo-

rels lors du développement embryonnaire de chaque individu. Décrite il y a vingt-cinq ans par Roy J. Britten et moi-même<sup>(1)</sup>, cette approche de l'étude de l'évolution prend tout son sens aujourd'hui car nous commençons à connaître les mécanismes du développement au niveau moléculaire et génétique.

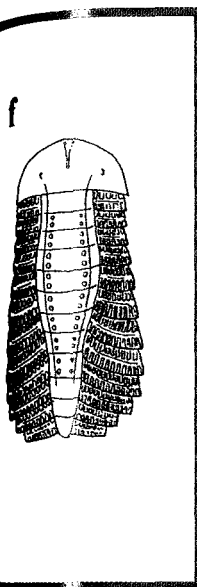
Comme chacun sait, les structures constitutives d'un animal — parties du corps, organes, tissus — sont des caractéristiques héréditaires propres à chaque espèce. Le programme de régulation pour l'assemblage de ces structures, et des protéines qui les composent, est donc codé dans l'ADN et génétiquement transmis aux générations successives. Pour expliquer les origines du monde animal, l'aspect essentiel du programme de développement génétique réside dans sa composante de régulation : ce réseau très complexe des circuits de contrôle génétique qui détermine quels gènes s'expriment, mais aussi quand et où ils s'expriment, dans un organisme en développement. Ce réseau dirige pas à pas tout le processus de développement, contrôlant la formation de chaque élément du schéma corporel. Nous pensons que certaines étapes du dispositif de régulation du développement codées dans l'ADN d'animaux actuels sont plus fonde-

mentales et plus anciennes que d'autres. Notre théorie propose une vision mécanique de l'origine des animaux s'appuyant sur les nouveaux concepts des systèmes de régulation du développement des animaux actuels.

### La flexibilité de la régulation génétique, qui permet des réarrangements de l'ADN, est source d'innovation au cours de l'évolution

L'interaction de ces facteurs, entre eux et avec la machinerie de transcription, provoque la synthèse répétitive de molécules d'ARN, puis de protéines. Ces facteurs de régulation sont eux-mêmes des protéines : les facteurs de transcription.

En réalité, chaque gène mobilise un grand nombre de facteurs de transcription différents, souvent plus de dix, et beaucoup de gènes appartiennent à plusieurs batteries différentes. Dans les

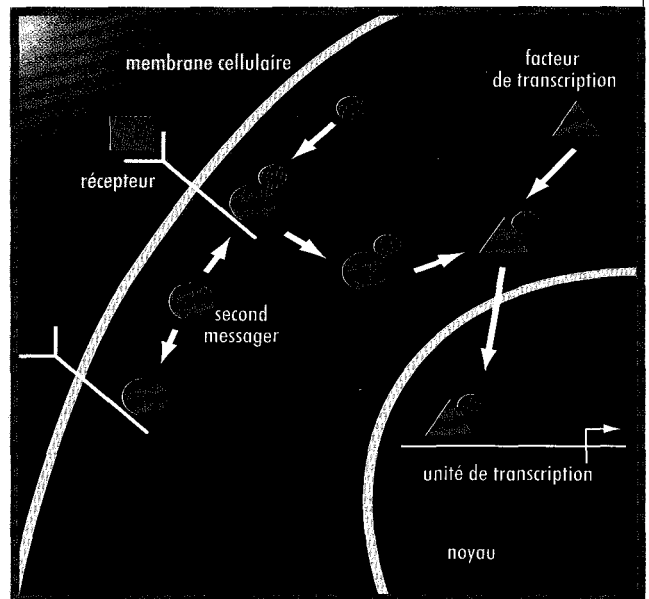


**Figure 2. Régulation des batteries de gènes.**

Les gènes de régulation codent pour les facteurs de transcription (chaque objet coloré représente un facteur de transcription différent) qui, par diverses combinaisons, contrôlent l'expression simultanée de différentes batteries de gènes.

Par exemple, un gène de régulation code un facteur (carré vert) qui régule en aval tous les gènes d'une batterie, pendant qu'un autre facteur (triangle orange) régule les gènes d'une seconde batterie en aval.

**Figure 3. Signal chimique et expression des gènes.** Après fixation de la molécule signal, le ligand (carré orange), un récepteur de la membrane cellulaire, active un second messenger (cercle vert). L'étape d'activation est symbolisée par un cercle rouge. Le second messenger, à son tour, active un facteur de transcription (triangle bleu). Celui-ci se lie à la région de régulation d'une unité de transcription, pour agir sur la transcription de ce gène particulier.



tales et plus anciennes que d'autres. Notre théorie propose une vision mécanique de l'origine des animaux s'appuyant sur les nouveaux concepts des systèmes de régulation du développement des animaux actuels.

Le niveau le plus élémentaire de l'appareil de régulation génétique est la batterie de gènes. C'est un groupe de gènes contrôlés de façon coordonnée et codant des protéines requises au même moment. Ce concept de batterie de gènes fut introduit par Thomas Hunt Morgan

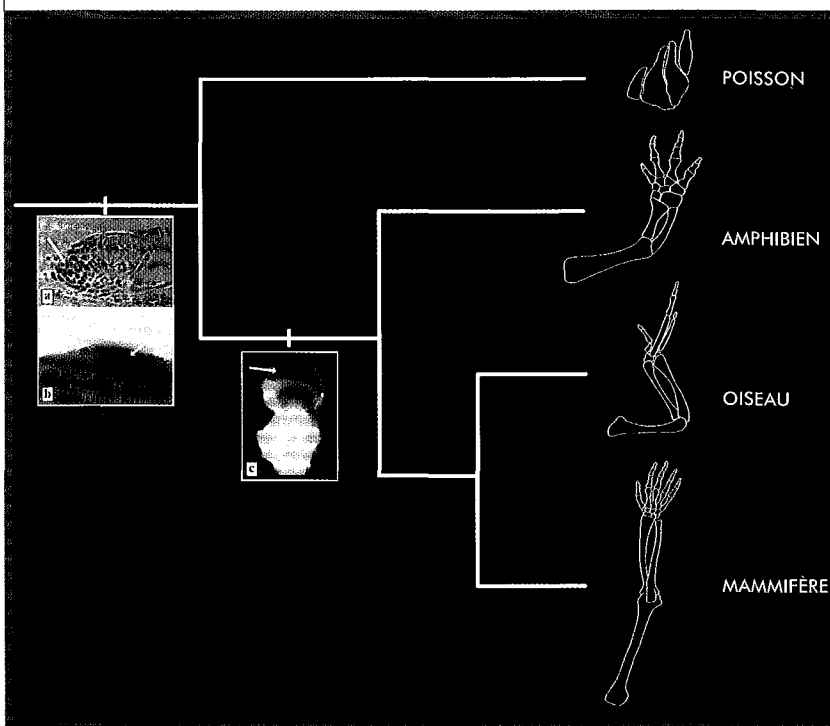
organismes complexes, tels que nous-mêmes, au moins 10% des gènes sont probablement des gènes de régulation codant les facteurs de transcription. La propriété décisive de la vie multicellulaire est la mise en œuvre de différentes batteries de gènes dans différentes cellules, pour que puissent s'exprimer des séries de gènes données dans chaque type de cellule et durant chaque étape du développement (fig. 2). Aucune cellule n'exprime la totalité des batteries de gènes codées par le génome.

...

Les batteries de gènes codent les propriétés de cellules spécifiques, par exemple l'ensemble des protéines requises pour fabriquer une cellule musculaire ou sanguine. Dans ces deux cas, et dans bien d'autres, on connaît au moins quelques facteurs clés de transcription. Leurs régions cibles sur l'ADN se trouvent effectivement dans les sites de régulation des gènes de la batterie, souvent en plusieurs exemplaires. D'autres batteries de gènes codent des séries de protéines aux fonctions particulières, comme la

sous le contrôle de l'appareil de régulation d'un autre gène. Ils peuvent aussi copier et déplacer l'appareil de régulation d'un gène au voisinage d'un autre gène. Les transposons\* qui déplacent ces éléments d'ADN dans tout le génome se retrouvent dans tous les systèmes génétiques connus. Les mécanismes de transposition, et d'autres mécanismes provoquant des réarrangements de l'ADN, sont probablement une source majeure d'innovation dans le processus de l'évolution.

signaux extracellulaires d'affecter l'expression de gènes spécifiques est particulièrement puissant lorsque le gène visé est lui-même un gène régulateur (fig. 3). Pendant leur développement, tous les organismes utilisent une signalisation pour placer les cellules devant exprimer certains gènes au bon endroit. Ces systèmes de signalisation déterminent leur forme et celles de leurs différentes parties, grandes ou petites. Les changements évolutifs du réseau de régulation des gènes peuvent engendrer



**Figure 4. Spécification et diversification régionale des membres au cours de l'évolution des vertébrés.**

Tout au début du développement du membre, avant même la formation du bourgeon du membre, les poissons comme les tétrapodes expriment le même facteur de transcription, Hoxc-6 (flèche a).

Alors que le bourgeon de membre grandit, une autre série de facteurs de transcription est activée, délimitant la région postérieure du membre (flèche b).

Les membres des tétrapodes se différencient de ceux des poissons quand ils expriment à nouveau certains de ces mêmes gènes dans la région qui deviendra la main ou le pied (flèche c).

Ces dernières structures ne se retrouvent pas chez les poissons. Même si les éléments morphologiques définitifs diffèrent chez les mammifères, les oiseaux, les amphibiens et les poissons, ces facteurs de transcription de niveau supérieur définissent un ensemble de possibilités morphologiques qui peuvent être générées dans la région du bourgeon de membre.

division cellulaire ; ou des protéines fabriquant des structures subcellulaires, comme les ribosomes ; ou encore les protéines produisant des structures extracellulaires, telles que l'os, ou la coquille externe des œufs d'insectes, qui elles-mêmes requièrent les produits de nombreux gènes.

La régulation génétique est flexible : les facteurs de transcription diffusant dans le noyau cellulaire, les gènes d'une batterie peuvent donc être très éloignés les uns des autres au sein du génome. Ils peuvent aussi se situer loin des gènes de régulation qui les contrôlent. Beaucoup d'expériences d'insertion au hasard de gènes sur le génome montrent que les gènes peuvent se trouver n'importe où : pour peu qu'ils soient associés aux sites de contrôle appropriés, ils vont s'exprimer normalement. Cette flexibilité a des conséquences énormes sur l'évolution. Des gènes peuvent être ajoutés à des batteries de gènes préexistantes, ou combinés pour en créer de nouvelles par des processus de transposition. Ces processus déplacent les vieux gènes vers de nouveaux sites, où ils peuvent se trouver

Deuxième point fondamental pour comprendre l'évolution des programmes de régulation génétique du développement, le contrôle de l'expression des gènes par des signaux extracellulaires. Les systèmes de régulation génétique répondant à ces signaux sont essentiels à toute forme de développement des métazoaires\*.

### Les batteries de gènes de différenciation sont activées quand le processus de spécification régionale est quasiment terminé

Ils sont nécessaires aux cellules d'un tissu pour communiquer entre elles ; ils permettent aux cellules des différentes parties de l'organisme de modifier leur niveau d'expression génétique de façon coordonnée au fil du développement. Grâce à eux, les cellules exprimant certains gènes établissent des frontières spatiales avec des cellules exprimant d'autres gènes.

Le mécanisme qui permet aux

de nouvelles organisations spatiales de cellules aux fonctions différentes. Ainsi peuvent surgir de nouvelles limites morphologiques, de nouveaux types de cellules dans certaines régions d'un animal, de nouveaux programmes de développement et, en aval, de nouvelles variations de structure de l'organisme.

La troisième caractéristique des systèmes de régulation génétique est leur structure hiérarchique. Cette hiérarchie permet aux organismes actuels de programmer le développement de leurs schémas corporels et des structures complexes qui les composent : les domaines spatiaux qui donneront ces futures parties du corps sont disposés selon un processus de subdivisions par étapes pour que les cellules en croissance soient placées dans les diverses parties de chaque structure. Les niveaux supérieurs de ce système hiérarchique sont constitués de gènes codant des facteurs de transcription exprimés dans des régions spatiales données de l'embryon. En aval, les cibles de ces facteurs de transcription, et donc des gènes qui les codent, sont d'autres gènes codant

#### \*TRANSPOSONS

Éléments mobiles d'ADN capables de se déplacer et de s'insérer dans une nouvelle localisation du génome. Les transposons existent souvent à l'état de copies multiples dans un génome.

#### \*MÉTAZOAIRES

Ensemble des organismes multicellulaires animaux (qui passent par des stades embryonnaires).

d'autres facteurs de transcription et, peut-être, d'autres gènes codant des éléments des systèmes de signalisation.

Cette superstructure génétique hiérarchique peut avoir plusieurs niveaux. Les frontières des domaines spatiaux de l'organisme, définies par les systèmes de régulation locale de ce type, sont fixées par des systèmes de signalisation. Des programmes de croissance sont mis en jeu dans chaque région, et ce n'est que lorsque le processus de planification régionale est quasiment terminé que les batteries de gènes de différenciation sont activées. Ce type de processus de spécification régionale hiérarchique a été vérifié expérimentalement dans toutes sortes d'organismes, de l'insecte à l'homme.

Les hiérarchies de régulation génétique, qui définissent les principaux éléments des plans d'organisation adultes des animaux modernes, sont manifeste-

gramme de formation des bourgeons de membres produit, selon les tétrapodes, des appendices dont l'organisation générale est semblable mais dont les détails morphologiques diffèrent beaucoup (fig. 4).

### L'organisation cellulaire des larves marines actuelles ressemble-t-elle aux formes annonçant les grands animaux ?

De la même façon, l'aile de certains insectes se développe à partir d'un disque de cellules indifférenciées, mais est ensuite modelée différemment selon des modalités de régulation spécifiques de chaque espèce. Ainsi, les mêmes facteurs de transcription de niveau supérieur interviennent dans l'élabora-

pho-espace original. Ce nouveau morpho-espace est ensuite rapidement rempli grâce à l'association de différents programmes de régulation en aval, entraînant un grand nombre de variétés morphologiques.

On trouve aujourd'hui dans le milieu marin un type de développement embryonnaire extrêmement répandu qui a pu largement précéder l'aube du Cambrien. Ce sont les larves marines d'espèces à développement indirect\*. Ces larves, produits de ce processus simple mais élégant d'embryogenèse, ressemblent-elles, par leur organisation cellulaire, aux formes animales précédant l'évolution des grands animaux ? Elles sont autonomes et se nourrissent de microalgues et de bactéries de l'océan. Petites (un millimètre de section) elles sont constituées d'environ quelques milliers de

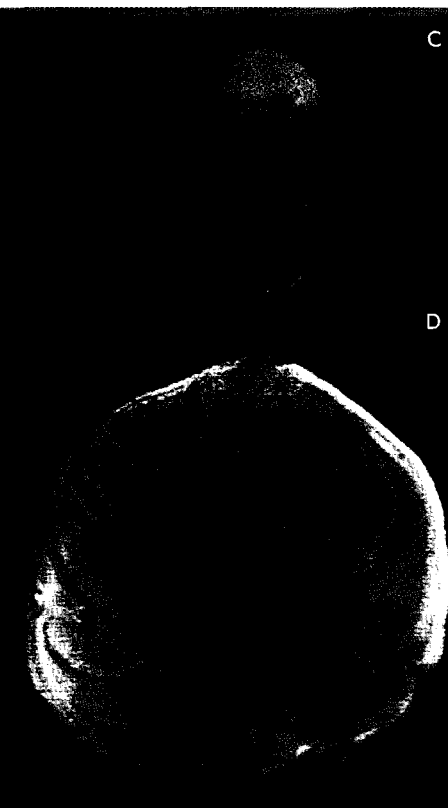
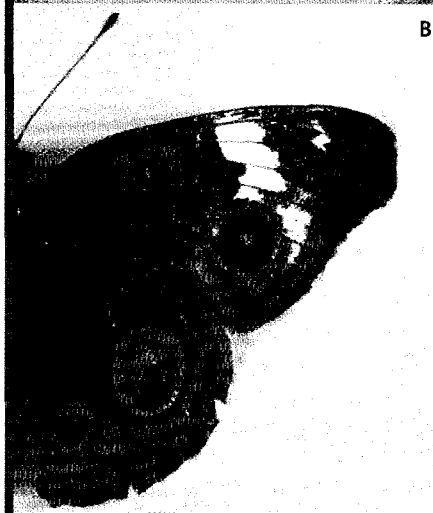
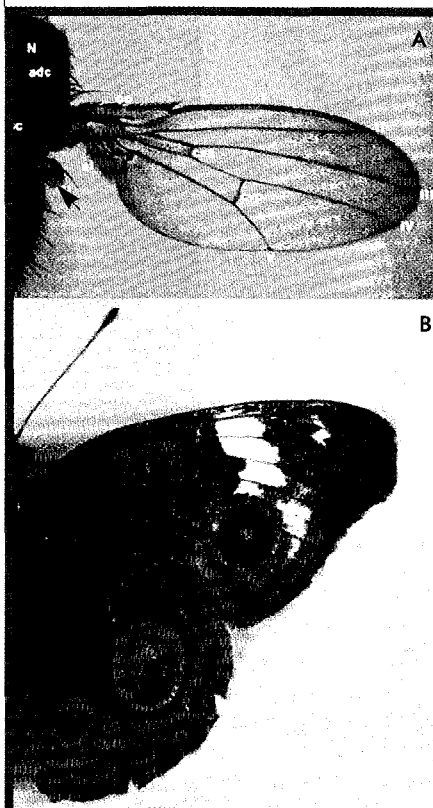


Figure 5. Un même gène pour deux types d'ailes.

Au cours de l'évolution, les ailes postérieures des mouches se sont modifiées en organes en forme de massue, les haltères (A : aile et haltère (flèche) de la drosophile adulte) (cliché Juan Pablo Couso).

Les papillons, eux, possèdent quatre ailes bien développées, comme l'ancêtre de la mouche (B : ailes avant et arrière de *Precis coenia*).

Le même gène (*Ubx*) s'exprime pourtant dans les disques de cellules indifférenciées, à l'origine de l'haltere de la mouche (C) et de l'aile arrière de papillon (D). En aval, c'est la cascade de régulation contrôlée par ce gène qui est différente chez les deux espèces. (Clichés Sean Carroll)

ment les mêmes chez de grands groupes d'organismes apparentés. Tous les tétrapodes (amphibiens, oiseaux, reptiles, mammifères), par exemple, définissent probablement les territoires qui vont donner naissance à leurs membres (les bourgeons de membres) par l'expression de la même série initiale de régulateurs de transcription de niveau supérieur (voir l'article de Denis Duboule dans ce numéro)<sup>(3)</sup>. Les poissons, nos plus proches cousins vertébrés non tétrapodes, utilisent des régulateurs de spécialisation locale identiques pour former les bourgeons de leurs futures nageoires pectorales. Le même pro-

tion d'ailes aussi différentes que celles des mouches et des papillons, comme le montre l'étude fascinante de Sean Carroll (université du Wisconsin)<sup>(4)</sup> (fig. 5). Les bourgeons de membres peuvent être considérés comme un « morpho-espace », se développant grâce au déclenchement d'une série de sous-programmes de régulation, après la définition initiale de la région et sa subdivision en ses futures différentes parties. L'évolution des schémas corporels des animaux a pu entraîner de profonds et fréquents changements quand l'instauration d'un programme inédit de régionalisation crée un mor-

cellules, avec peu de types cellulaires différenciés : quelques neurones et cellules musculaires, un intestin fonctionnel avec bouche et anus et un épiderme cilié. Dans leurs formes les plus modernes, ces larves marines sont avant tout un système de support de vie nourrissant et protégeant les rudiments à partir desquels émergera l'organisation du corps des adultes. L'oursin est un bon exemple d'espèce se développant grâce à ce processus entièrement indirect. L'embryon de l'oursin est une petite larve avec les caractères décrits précédemment et une symétrie bilatérale (fig. 6). La

...

...

symétrie radiaire pentagonale de l'oursin adulte prend naissance au niveau de la larve nourricière. A la métamorphose, les structures larvaires sont larguées et le jeune oursin apparaît.

Pour nous, certains aspects du développement indirect peuvent éclairer le problème des origines de l'animal. D'autant plus que ce mode de développement est commun à de nombreux groupes d'animaux sans parenté. Les oursins, mais aussi de nombreux vers

blables à celles de l'oursin, même si leur forme détaillée et leur organisation structurale dépendent, bien sûr, du groupe auquel elles appartiennent. L'important est que le processus de développement indirect de la larve ciliée, qui n'a aucune ou très peu de structures communes avec l'organisation corporelle de l'adulte, est un caractère partagé par un grand nombre d'animaux non apparentés. Leur dernier parent commun doit donc se

du type oursin ? Comparé au réseau de régulation génétique décrit plus haut, ce processus est bien plus simple que ceux permettant le développement des schémas corporels adultes. Et il est encore plus répandu que ne l'est la forme limite du développement indirect de la larve d'oursin (fig. 6). Nous appelons ce processus « embryogenèse de type 1 », pour le différencier de celui des vertébrés (type 2) et des insectes (type 3), et nous considérons qu'il y a

Figure 6. Trois phases de la vie d'un oursin

*Stongylocentrotus purpuratus.*

En haut à droite :

Plan d'organisation de la larve (pluteus) à symétrie bilatérale, à la fin de l'embryogenèse, 72 heures après la fertilisation (environ 1 800 cellules, 150 microns dans sa plus grande longueur).

A gauche : larve juste avant la métamorphose (1 mm de longueur).

A cette étape il y a environ 150 000 cellules dont 90 % composent l'ébauche de l'oursin qui réside près de l'estomac de la larve.

En bas à droite : plan d'organisation adulte à symétrie radiaire d'un jeune oursin récemment métamorphosé, reposant sur une algue rouge.

Le corps fait environ 500 microns de diamètre.

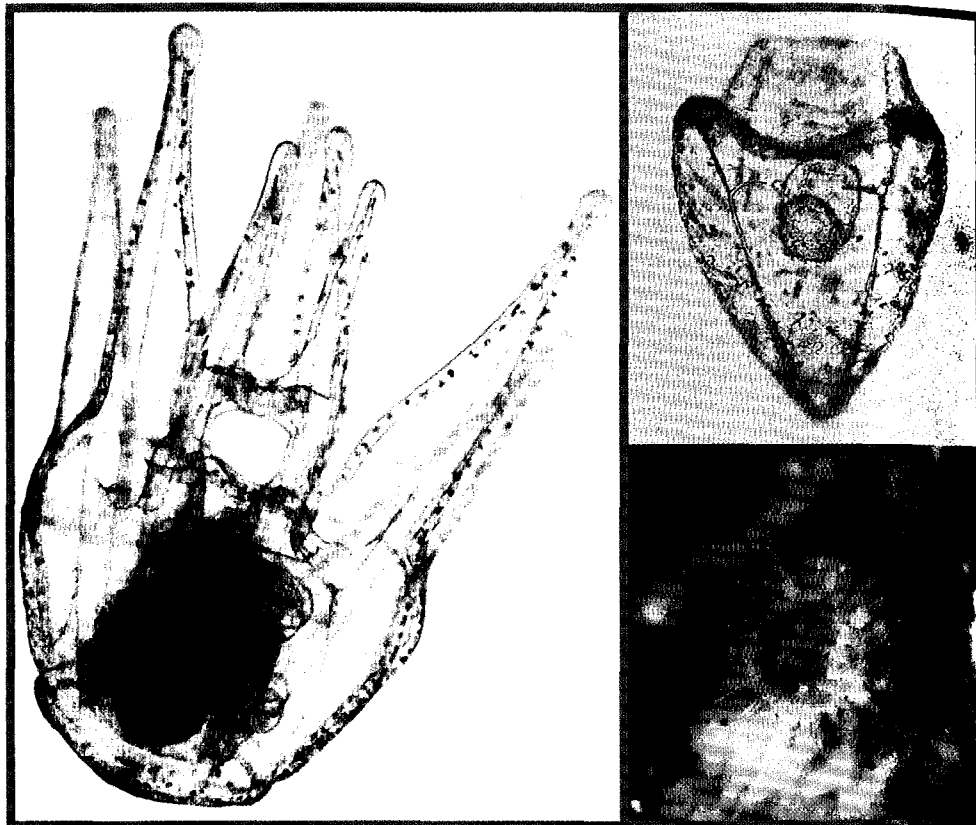
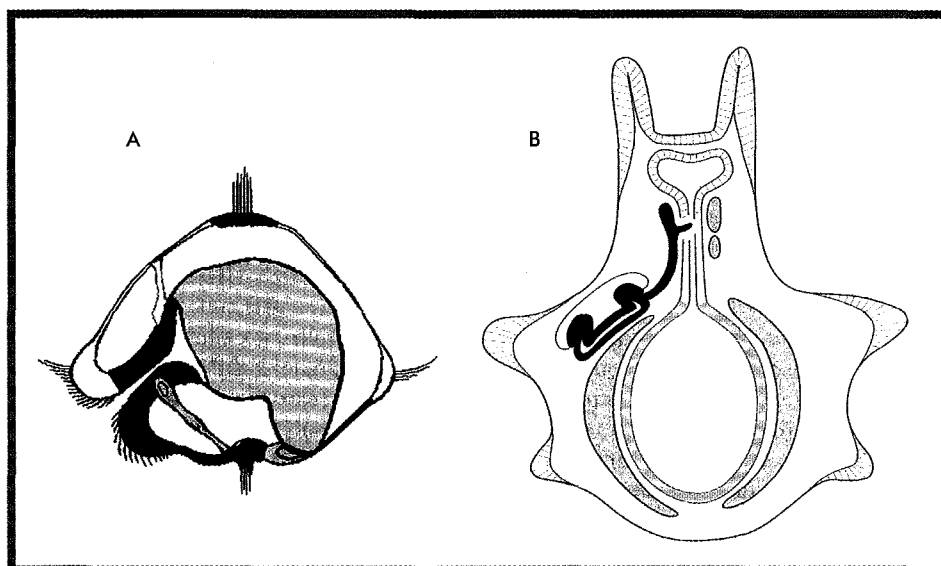


Figure 7. Cellules réservées.

Les cellules réservées (colorées) de deux invertébrés à développement indirect. Ces groupes de cellules larvaires, après une phase d'intenses divisions et de changements dans le développement, vont servir à l'élaboration de corps adulte. Les cellules perdues à la métamorphose, purement larvaires, ne sont pas colorées.

A : coupe transversale de la larve trochophore du ver polychète, *Polygordius neopalitanus*. B : coupe transversale d'une larve d'oursin. En bleu, l'endoderme ou intestin. En vert, l'épithélium mature. En jaune, le mésoderme. En rouge, le système vasculaire aqueux de l'oursin.



## \*CORDÉS OU CHORDÉS

Animaux qui, à un stade au moins de leur développement, possèdent une corde dorsale. Ils incluent tous les vertébrés ainsi que quelques groupes plus primitifs.

## \*HEMICORDÉS

Groupe d'animaux vermiformes ayant certains caractères proches des cordés : des formes branchiales, un organe dans la région de la tête qui préfigure la corde\* et un système nerveux dorsal. Le balanoglosse est un animal actuel appartenant à ce groupe.

## \*NOTOCHORDE OU CORDE DORSALE

Appareil dorsal en forme de tige qui sert d'épine dorsale aux cordés inférieurs et d'épine dorsale temporaire au cours du développement de l'embryon des vertébrés.

marins segmentés ou non, beaucoup de mollusques, quelques-uns de nos cousins éloignés de la famille des cordés\*, les hémicordés\*, et d'autres groupes plus obscurs d'animaux ont un développement indirect. Ces animaux génèrent des larves ciliées presque sem-

trouver proche des racines de l'arbre évolutif du règne animal.

De tels caractères primitifs peuvent fournir des révélations sur l'ancêtre lointain des formes animales. Quelle est donc la nature du processus embryonnaire aboutissant aux larves

de grandes chances pour que ce soit la première forme de développement embryonnaire à avoir évolué.

L'embryogenèse de type 1 procède essentiellement par la division de l'œuf en cellules fondatrices à l'origine de lignées cellulaires spécifiques, chacune

d'elles commençant bientôt à exprimer certains gènes et finalement générant les différentes parties de l'embryon. Il n'y a que  $10 \pm 2$  divisions cellulaires jusqu'à la fin de l'embryogenèse, soit quelques centaines de cellules. Le point crucial est que l'embryogenèse de type 1 ne semble requérir que les deux premiers des trois aspects du circuit de régulation génétique du développement décrit précédemment : la mise en jeu de batteries de gènes de différenciation, ainsi que des cellules capables d'interagir au niveau génétique grâce à des signaux spécifiques. Mais elle ne nécessite aucune ou très peu de régulation hiérarchique de niveau supérieur, ni de processus de spécification locale.

### **L'embryogenèse de type 1 fut probablement le processus de développement des ancêtres des animaux complexes modernes**

Tous les animaux à développement indirect produisant des larves nourricières ciliées le font selon le processus embryonnaire de type 1. On voit clairement en quoi ce processus est favorable : il suffit de quelques milliers de cellules pour construire un petit animal tout simple, lequel est autonome parce qu'il peut se nourrir et est mobile.

Beaucoup d'espèces à embryogenèse de type 1 ont un développement direct : l'étape larvaire a été perdue au cours de l'évolution et les mécanismes produisant le plan corporel adulte se télescopent avec le processus embryonnaire. Cela arrive souvent et facilement pendant l'évolution : nombreuses sont les espèces à développement direct, cousines d'espèces à développement indirect. Quelques groupes entiers, dont les embryons selon le processus de type 1, comme les nématodes, ne se développent que directement et on ne leur connaît pas de formes ancestrales se développant par l'intermédiaire de larves ciliées. Néanmoins, si nous considérons les groupes se développant directement ou indirectement *via* l'embryogenèse de type 1, on y retrouve la plupart des principaux groupes d'animaux supérieurs et inférieurs. A la triple exception majeure et intéressante des vertébrés et des arthropodes, mais aussi des mollusques céphalopodes (calmars, poulpes et apparentés), formes hautement évoluées qui se développent de manière très semblable aux vertébrés alors qu'ils n'ont rien à voir avec ces derniers.

Il semble donc très probable que l'embryogenèse de type 1 fut le proces-

sus de développement des ancêtres des animaux complexes modernes. Cette thèse s'appuie sur deux arguments indépendants : la relative simplicité de l'organisation de régulation génétique nécessaire à cette forme d'embryogenèse et la grande fréquence de celle-ci dans le monde des animaux bilatéraux. L'étape larvaire des espèces marines actuelles à développement indirect nous renseigne sur la nature probable de ces formes ancestrales. Sauf que ces dernières constituaient alors le stade terminal ou adulte du développement. Elles ont donc certainement dû produire des cellules reproductives, c'est-à-dire des œufs et des spermatozoïdes. Chez leurs descendants actuels, le système de reproduction n'apparaît évidemment qu'au cours du développement de la structure corporelle adulte.

Comment les plans d'organisation adultes se forment-ils aujourd'hui chez les animaux à développement indirect ? Ce domaine, souvent ignoré de la biologie du développement, est désormais d'un grand intérêt pour la biologie de l'évolution. Pour les organismes dont on a quelque connaissance détaillée, une généralisation surprenante peut être faite. Certains amas cellulaires confinés durant l'embryogenèse produisent la plupart des structures corporelles adultes, alors que la plupart des cellules larvaires ont un destin en impasse : elles sont quasiment incapables de se diviser après la fin de l'embryogenèse et se maintiennent dans l'état de différenciation qui était imposé à leur lignée. Les amas cellulaires à l'origine des schémas corporels adultes ont des propriétés remarquablement variées. Leur capacité de division est pratiquement illimitée et ils produisent de nouvelles populations de cellules organisées dans le plan corporel adulte selon des processus de développement clairement distincts de ceux de l'embryogenèse de type 1. Nous appelons ces amas cellulaires « cellules réservées » car au cours du développement ils sont mis de côté et ne participent pas au processus de différenciation embryo-larvaire (fig. 7).

Les mécanismes de développement conduisant à la formation des plans corporels adultes n'ont jusqu'à maintenant été étudiés que chez les espèces terrestres à développement direct, notamment les insectes, les vertébrés et les nématodes. Nous pensons que des mécanismes hiérarchiques équivalents sont mis en œuvre chez des espèces à développement indirect, tout du moins pour ce qui concerne les cellules réservées de leurs larves. Contrairement à la larve elle-même, la taille d'un orga-

nisme se développant à partir des amas cellulaires réservés n'est pas limitée par un nombre fixe de divisions cellulaires.

Selon nous, l'ancêtre des grands animaux était un organisme du type des larves ciliées actuelles, qui se serait développé au moyen de l'ancien mécanisme d'embryogenèse de type 1. A cause des limitations internes de ces mécanismes, ces organismes devaient être petits. Comme ils n'ont pas laissé de traces dans les archives fossiles, ils ont dû largement précéder l'apparition de la faune d'Ediacara, dont on est sûr que ce sont les premiers grands animaux apparus sur Terre. Ainsi, les réseaux de régulation génétique mis en jeu dans l'embryogenèse de type 1 — quelques batteries de gènes de différenciation et des systèmes de réponse au signal génétique — sont probablement beaucoup plus anciens d'un point de vue évolutif que ne le sont la faune d'Ediacara et tous les schémas corporels adultes complexes des animaux organisés bilatéralement. L'innovation clé dans l'évolution aurait donc été l'apparition du circuit de régulation génétique à la base du développement des populations de cellules réservées. Ces cellules doivent être dissociées des mécanismes qui déterminent le sort définitif de toutes les autres cellules de l'embryon ; elles doivent donc être dotées de nouveaux systèmes de contrôle de croissance et de division cellulaires. De nouveaux mécanismes de régulation doivent être installés pour permettre l'organisation régionale et la morphogenèse parmi les populations de cellules en croissance auxquelles ils donnent naissance.

### **L'explosion cambrienne est très spectaculaire, car l'innovation s'est produite au niveau du plan du corps**

Cela implique clairement que l'augmentation de la complexité hiérarchique des systèmes de régulation génétique fut un changement essentiel de la structure profonde des systèmes de contrôle génétique à la base du développement.

Peut-être que de telles modifications auraient pu se produire de nombreuses fois dans l'ADN, bien avant celles qui ont finalement eu lieu pour le règne animal, mais les conditions n'étaient guère favorables avant la fin de l'âge vendien ; nul ne peut en être sûr. De même, il n'est pas indispensable d'essayer d'imaginer à quoi ressemblaient les structures primitives déri-



... vant des cellules réservées ou, au tout début, en quoi elles étaient utiles aux organismes dans lesquels elles poussaient. En revanche on peut imaginer comment chaque nouvelle forme de population de cellules réservées et, en amont, chaque système de régulation de spécificité régionale ont créé un nouveau morpho-espace. Une diversification rapide et une brusque augmentation de nouvelles espèces ont pu en découler grâce aux différentes façons d'utiliser le morpho-espace : ce qui expliquerait l'explosion apparente de l'innovation organisationnelle observée dans les archives fossiles. « L'explosion cambrienne » est très spectaculaire parce que l'innovation a eu lieu au niveau du plan corporel plutôt que, par exemple, au niveau de l'organisation des appendices. Cette théorie éclaire d'un jour nouveau bien des aspects du développement et de l'évolution : les mystères parallèles des origines des arthropodes et des cordés.

Les cordés, incluant les vertébrés, possèdent tous un système nerveux central dorsal et, au moins au début de leur vie, une notocorde\* qui s'étend sous la corde nerveuse le long de l'axe antéro-postérieur de l'animal. A l'exception des ascidies, les cordés se développent directement : l'embryon produit directement le plan d'organisation adulte.

La famille évolutive la plus proche des cordés est un groupe de vers marins : les hémicordés qui, comme leur nom l'indique, possèdent certaines caractéristiques des cordés. Mais certains hémicordés se développent indirectement, presque comme l'oursin, à partir d'une larve ciliée. En fait, leur embryon et leur larve ressemblent étrangement à ceux de l'oursin. Des preuves moléculaires (similarité des séquences d'ARN ribosomal) et morphologiques relient d'ailleurs clairement les hémicordés aux échinodermes et aux cordés. Ainsi, les échinodermes et les hémicordés n'ont en commun que les plans corporels larvaires, alors que les hémicordés et les cordés n'ont en commun que des éléments de leur plan corporel adulte. Ce qui pose un épineux problème d'évolution dont la solution est suggérée par notre théorie sur les cellules réservées et l'origine du règne animal.

Pour nous, les échinodermes et les hémicordés proviennent d'un ancêtre commun, dont l'étape terminale de développement a eu, à un moment donné, une forme similaire aux actuelles larves nourricières de ces deux groupes d'animaux. Certains éléments de cette lignée ont acquis des circuits de

régulation pour générer et utiliser des populations de cellules réservées ; les ancêtres des échinodermes utilisèrent de tels circuits pour façonner un nouveau type de plan corporel adulte, tandis que leurs cousins, les ancêtres des hémicordés, en ont produit un autre. Une partie du stock des hémicordés perdit la forme larvaire et passa au développement direct, tout en gardant puis en modifiant par la suite la conception du schéma corporel adulte. D'où l'origine des cordés. Les archives fossiles nous indiquent que ceci s'est produit au début de la période cambrienne, puisque les plans corporels des échinodermes adultes et probablement des hémicordés sont représentés à cette époque, si ce n'est encore plus tôt.

### Puisque les gènes sont toujours là, les génomes des animaux vivants détiennent la clé de l'origine de leur propre évolution

Quant aux arthropodes (insectes et crustacés), ils ont des points communs évidents avec les vers annélides, au niveau morphologique et moléculaire. Les annélides, tel le ver de terre, sont segmentés, comme les arthropodes. Mais ils n'ont ni carapace, ni paire d'appendices articulés. Tous les arthropodes se développent de façon directe : l'embryon évolue immédiatement en un organisme bilatéral segmenté avec les traits caractéristiques du plan corporel adulte de l'arthropode. Cependant, parmi les espèces appartenant au groupe de base de leurs cousins annélides, les polychètes annélides, beaucoup se développent indirectement, produisant des larves ciliées qui génèrent leur forme segmentée adulte à partir de cellules réservées (fig. 7). La structure de ces larves et le caractère original de leur processus embryonnaire, ainsi que beaucoup de données moléculaires, relient les annélides à un groupe immense et très diversifié d'invertébrés, comprenant beaucoup de vers non segmentés et de mollusques, mais aussi les annélides et les arthropodes : les protostomiens. Toutefois, aucun de ces autres protostomiens n'a le plan corporel adulte segmenté des arthropodes et des annélides.

Le raisonnement est le même que pour les cordés et les hémicordés : les formes embryo-larvaires des protostomiens à développement indirect suggèrent un ancêtre commun provenant d'une population fondatrice originelle d'animaux protostomiens dont le « plan corporel préadulte » est semblable à la

structure des larves protostomiennes. Les annélides et les arthropodes partagent des aspects spécifiques du programme de régulation génétique grâce auquel ils produisent leurs plans d'organisation adultes segmentés. Mais les arthropodes au début de leur évolution ont perdu leurs formes larvaires et le processus embryonnaire par lequel ils se développaient.

Tous les gènes de régulation du développement les plus puissants, et d'une certaine manière les plus intéressants récemment découverts, s'expriment à la fois chez les arthropodes et chez les cordés. En fait, des schémas d'expression de gènes de ce genre se retrouvent dans le développement de tous les types d'animaux complexes. Les gènes *Hox*, par exemple, ont une fonction de régulation dans la morphogénèse hiérarchique requise universellement pour déterminer l'axe antéro-postérieur des animaux bilatéraux (voir l'article de Denis Duboule dans ce numéro). Ce type de gènes (et il en existe beaucoup d'autres) agit sur la formation du schéma corporel adulte selon un processus hiérarchique. Ces gènes sont certainement eux-mêmes antérieurs aux schémas corporels adultes des animaux bilatéraux. Peut-être n'étaient-ils utilisés chez les prédecesseurs de ces derniers que pour faire fonctionner de simples batteries de gènes. La coopération de ces gènes aux fonctions hiérarchiques permettant de bâtir les schémas corporels adultes fut un des changements ayant permis aux organismes d'utiliser les cellules réservées. Puisque les gènes sont toujours là, les génomes des animaux vivants détiennent sans doute la clé de l'origine de leur propre évolution. Un jour nous comprendrons précisément ce qui a dû se passer pour établir les réseaux de régulation qui caractérisent chaque branche de l'évolution animale.

**E.H.D., K.J.P. et R.A.C. ■**

#### Pour en savoir plus

- E.H. Davidson et al., « Origin of the adult bilaterian body plans : Evolution of developmental regulatory mechanisms », *Science*, 270, 1319, 1995.
- D. Duboule, « How to make a limb ? », *Science*, 266, 575, 1994.
- S.J. Gould, *Wonderful Life : The Burgess Shale and the Nature of History*, W.W. Norton, New York, 1989 ; *La vie est belle*, Seuil, 1991.
- J.P. Grotzinger et al., « Biostratigraphic and geochronologic constraints on early animal evolution », *Science*, 270, 598, 1995.
- R. Krumlauf et C.J. Tabin, « Pattern formation and developmental mechanisms », *Current Opinion in Genetics and Development*, 5, 423, 1995.
- R.A. Raff, *The shape of life. Genes, Development, and the Evolution of Animal Form*, The University of Chicago Press, 1996.